

[Previous Doc](#)[Next Doc](#)[Go to Doc#](#)[First Hit](#)

Generate Collection

L10: Entry 8 of 11

File: JPAB

May 28, 1982

PUB-NO: JP357085319A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 57085319 A

TITLE: AGENT FOR DENTAL CARIES

PUBN-DATE: May 28, 1982

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

NANBA, TSUNEO

HATTORI, YUKIO

KYOZUKA, MASAGO

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

TSURUI YAKUHHN KOGYO KK

APPL-NO: JP55161091

APPL-DATE: November 16, 1980

INT-CL (IPC): A61K 35/00; A61K 35/78

ABSTRACT:

PURPOSE: To provide an agent for preventing or inhibiting the progress of dental caries and containing the extract of KOBOKU (bark of Magnolia officinalis REHD. et WILS.), OREN (rhizome of Coptis chinensis FRANCH.) etc. or magnolol and honokiol which are the active components of the above extract.

CONSTITUTION: The objective agent contains the extract of KOBOKU, OREN, GOBAISHI (gall of Rhus chinensis MILL), GENNOSHOKO (whole grass of Geranium thunbergii SIEB. et ZUCC.), OBAKU (bark of Phellodendron amurense RUPR.), etc. and/or their active components (e.g. magnolol or formula I, honokiol of formula II, berberine, etc.). The agent inhibits remarkably the growth of Streptomyces mutans which is a cariogenic bacterium having the strongest cariogenicity. The agent has somewhat milder activity than erythromycin, and lower side effects than antibiotic substances, and is suitable for administration for a long period. It also exhibits remarkable effect at a low concentration in a short time. Administered directly in the oral cavity, or by mixing with tooth paste, or in the form of troche or sublingual tablet.

COPYRIGHT: (C)1982, JPO&Japio

[Previous Doc](#)[Next Doc](#)[Go to Doc#](#)

BEST AVAILABLE COPY

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57—85319

⑪ Int. Cl.³

A 61 K 35/00

35/78

// (A 61 K 35/78

31/05)

識別記号

A C K

A D Z

庁内整理番号

7138—4C

7138—4C

6408—4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)5月28日

発明の数 1

審査請求 有

(全 4 頁)

⑭ 齲蝕用剤

⑮ 特 願 昭55—161091

⑯ 出 願 昭55(1980)11月16日

特許法第30条第1項適用 昭和55年9月30日

発行日本生薬学会第27回年会講演に発表

⑰ 発 明 者 難波恒雄

富山市五福末広町2556番地の4

富山県職員住宅1の104

⑱ 発 明 者 服部征雄

富山県射水郡小杉町南大閣山2

番地の1 富山医科大学職員宿舍

4の401

⑲ 発 明 者 経塚真砂

富山市五福5区1898番地

⑳ 出 願 人 鶴居薬品工業株式会社

富山県東砺波郡福野町野尻457

番地の1

明 細 書

〔発明の名称〕 齲蝕用剤

〔特許請求の範囲〕

1. 厚朴、黄連、五倍子、ゲンノショウコ、銀杏葉、白芨、黄柏、良姜、白頭翁、十葉、夏枯草、丹参、大黃、乳香、知母、防己、黄芩、クマザサ、大風子、紫根、威靈山、白芍、細辛、冬虫夏草、兩天葉、苦蘆、陳皮、淡竹葉、辛夷、金銀花、広木香、胡黃連、丁香、~~蘇南~~桂皮、牡丹皮、~~牡丹~~当帰、馬齒莧、艾葉、ウワウルシ、茵陳蒿、猪苓、茯苓及び (又は) ^(エキス、又は) 呉茱萸の有効成分より成る齲蝕

用剤

2. 有効成分がマグノロール、^αホノキオール及び (又は) ベルベリンであるところの特許請求の範囲第1項に記載の齲蝕用剤

〔発明の詳細な説明〕

本発明は齲蝕用剤、すなわち齲蝕を予防し又はその進行を阻止する口腔用剤に関するものである。

齲蝕は一般に虫歯と呼ばれているもので、歯が限局性かつ進行性に破壊される疾患であってその罹患率は極めて高く、現代における公衆衛生上の重要な問題となっている。

さて近年の研究結果によれば齲蝕の原因は食物中の蔗糖がある種の口腔内連鎖球菌の作用により変化をうけ不溶性かつ粘着性の

グルカン (D-グルコースから成る多糖類) が生成されることに端を発するとされている。すなわちこのようにして生成されたグルカンのために菌が歯面に付着し増殖し、細菌の巣である歯垢を形成する。この過程が齲蝕の第一段階であり、次いでこの歯垢をベースとしてその中の細菌は、糖発酵により産生する酸により歯の組織を脱灰させ齲蝕を進行させてゆくのである。

齲蝕の本質と生因がこのように感染症であるため、その予防及び進行防止のためにはそもそもの原因となる口腔内連鎖球菌の撲滅が必要とされる。

ところでこのような齲蝕原性細菌としては Streptococcus mutans, S. sanguis, ~~S. salivarius~~, S. mitis などが知られており中でも S. mutans は最も強い齲蝕原性を有することが判明している。すなわち本菌の優性状として歯面付着能 (蔗糖要求性)、菌体凝集反応 (高分子量デキストラン誘発性)、及びソルビット・マニット発酵による乳酸産生能が知られており、以上の性状は齲蝕誘発に関与するところ極めて大きい。

さて齲蝕防止のためにこれら口腔内菌を駆逐しようとする試みは多く成されており、たとえばペニシリンやエリスロマイシンなどの抗生物質、細胞壁溶解酵素、クロルヘキシジンなどの殺菌剤が実際にもある程度試みられている。しかしこれらのものは口腔

内及び腸内細菌叢の攪乱により自然の細菌バランスの崩壊その他の副作用を随伴し、これは抗生物質において特に著しく、要するにここに掲げたものはいずれも広く用いられるには到っていない。以上の結論として腐蝕防止のためには目下のところこれといった決め手がなく、現在のところは物理的清掃法に勝る予防法は確立されていないといっても過言ではないのである。

本発明者らはこの点に想いをいたし、和漢薬による腐蝕の予防及び進行防止をめざして種々研究の結果、若干の和漢薬にすぐれた腐蝕原性細菌殺菌作用のあることを見出し、さらにその有効成分等を解明し本発明を完成した。以下、その研究の過程及びその結果としての本発明の内容とを説明する。

まず第一段階として、本発明者らは従来よりなんらかの抗菌作用が報告されている数十種の和漢薬をえらび、そのメタノール、50%メタノール及び水抽出エキスについてペーパードISK法により *S. mutans* 菌の感受性試験を行った。対象菌株としては本菌の7種の血清型のうち日本人に多いC型とd型を使用した。なお判定はペーパードISK直径8mmに対し阻止円直径9mm以下を(-)、9mm以上を(+)とし、5段階エキス濃度で(+)から(+++++)までの判定を行った。その結果のうち良好な成績のものを第1表に示す。なお第1表の生薬ごとの各行において上段はC型、下段

はd型に対するデータである。

第 1 表

	メタノール エキス	50%メタノール エキス	水エキス
唐 厚 朴	+++++	+++++	+++
和 厚 朴	++++	++++	+
黄 連	+++++	+++	+++
五 倍 子	++++	+++	++
ゲンノショウコ	++++	±	+
銀 杏 葉	++++	+	-
白 芫	+++	-	-
黄 柏	++	++	++
良 姜	+++	++	-
白 頭 翁	++	-	-
十 稜	+++	+++	-
夏 枯 草	+++	±	-

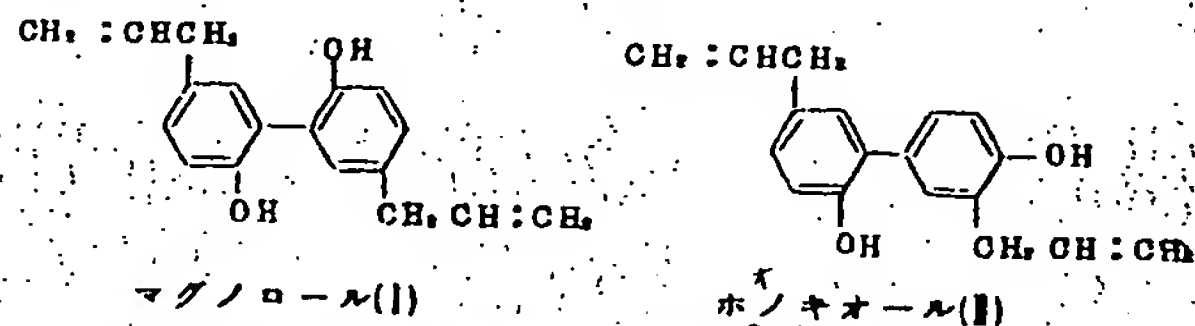
丹 参	++	±	-
大 黄	++	+	++
乳 香	++	-	-
知 母	+	++	-
防 己	+	+	-
黄 芩	+++	-	-
クマザサ	±	±	+++
大 風 子	-	+	-
紫 根	-	-	+
威 靈 山	+	±	-

なお須を避けるためここには省略するが、特許請求の範囲に記載の白芍から呉茱萸についても、とくにd型菌株に対しては優れた効果を示した。

さて被検生薬のなかでは上表に示すように唐厚朴及び和厚朴が特にすぐれた作用を示し、またこの実験においては全体を通じメタノールエキスが優秀な結果を与えている。以上の事実を念頭に

おき、厚朴について更に詳細な研究を行った。

すなわち唐厚朴のエーテルエキスを常法に従って粗面分に分面し、各面分についてペーパードISK法で検索したところ酸性面分に純腐蝕原性菌に対する殺菌活性が認められた。一方、厚朴にはフェノール系化合物主成分としてマグノロール(I)及びホノキオール(II)が含有されていることは公知(薬学雑誌50, 183, 1930及び93, 422, 1973)であるので、この両物質についてさらに検討したところ *S. mutans* の7種の血清型のすべてについて(I)(II)の何れもが殺菌作用を示すことを見出した。



次いで唐厚朴の他の溶媒によるエキスや、さらには和厚朴の諸エキス類についても *S. mutans* 菌に対する殺菌作用を検し、そのほか黄連の抗菌成分たるベルベリンやさらには *S. mutans* に対し殺菌作用をもつことが知られている抗生物質エリスロマイシンについてもまた殺菌作用の比較実験を行った。

すなわち和厚朴のメタノール、エーテル及び水エキス；唐厚朴と黄連のメタノール及び水エキス；それにマグノロール、ホノキ

オール、ベルベリン及びエリスロマイシンをえらび、これらのものが *S. mutans* の7つの血清型 (a ~ g 型) に対しいかなる抗菌力を示すかをペーパーディスク法で比較した。なおエキスでは1.2 町、化合物では0.06 町を添加した場合の最大阻止円直径をもって抗菌活性を判定した。その結果を第2表に示す。

第2表

濃度 (町/ディスク)	試料	最大阻止円直径 (mm)						
		a 型	b 型	c 型	d 型	e 型	f 型	g 型
12	和厚朴	134	144	140	117	156	160	127
12	唐厚朴	152	153	165	135	161	171	139
12	水エキス	92	-	91	86	101	92	90
12	黄連	178	155	185	158	188	213	174
12	黄芩	128	100	133	102	143	147	134
12	黄柏	167	163	165	175	179	206	168
12	黄蘗	141	118	127	118	148	142	133
0.06	ベルベリン	181	160	163	175	179	206	168
0.06	エリスロマイシン	185	151	204	164	200	209	179
0.06	マグノロール	101	109	99	96	96	98	105
0.06	ホノキオール	363	374	365	392	405	364	374

以上の第1表及び第2表の結果は厚朴 (和厚朴、唐厚朴その他を含む)、黄連、五倍子、ゲンノショウコ、銀杏葉、白芨、黄柏、良姜、白頭翁、十紫、夏枯草、丹参、大黃、乳香、知母、防己、黄芩、クマザサ、大風子、紫根、威靈山、白芍、細辛、冬虫夏草、南天葉、苦蕒、陳皮、淡竹葉、辛夷、金銀花、広木香、胡黄蘗、丁香、越南桂皮、牡丹皮、海狗当帰、馬齒莧、艾葉、クワウルソ、茵陳蒿、猪苓、茯苓及び (又は) 呉茱萸の抽出エキス、さらにはそれらの構成成分であるマグノール、ホノキオール及びベルベリンは、齦蝕の原因である *S. mutans* 菌の生育を顕著に阻止することを明白に示すものである。したがってこれらは齦蝕用剤、すなわち齦蝕の発生及び進行を阻止する口腔用剤として極めて有用であることがわかる。

しかもその作用は、公知のエリスロマイシンに比しやや緩和ではあるが、エリスロマイシンが抗生物質であるための副作用 (たとえば体内の細菌の自然バランスの攪らん、耐性菌の出現など) のため長期の連用に難があるのに対し、本発明の齦蝕用剤は生薬製剤であるか又は生薬起源の物質であるため忌むべき副作用が少いため臨床応用上の不安が大いに軽減される。ことに齦蝕用剤はその性質上、連続的又は間欠的のいずれにせよ長期間にわたり投与されることが多いため、副作用のおそれの少ない本発明の齦蝕

用剤は実用上極めて有用なものと期待される。特に厚朴、五倍子、黄連、黄芩、黄柏、良姜、白頭翁、十紫、夏枯草、丹参、大黃、乳香、知母、防己、黄芩、クマザサ、大風子、紫根、威靈山、白芍、細辛、冬虫夏草、南天葉、苦蕒、陳皮、淡竹葉、辛夷、金銀花、広木香、胡黄蘗、丁香、越南桂皮、牡丹皮、海狗当帰、馬齒莧、艾葉、クワウルソ、茵陳蒿、猪苓、茯苓及び (又は) 呉茱萸の抽出エキス、さらにはそれらの構成成分であるマグノール、ホノキオール及びベルベリンは、齦蝕の原因である *S. mutans* 菌の生育を顕著に阻止することを明白に示すものである。したがってこれらは齦蝕用剤、すなわち齦蝕の発生及び進行を阻止する口腔用剤として極めて有用であることがわかる。

また本発明の齦蝕用剤は低濃度かつ短時間で齦蝕原性細菌に対し殺菌力を示すが、これまた本発明のすぐれた特徴である。この点について以下に説明する。

たとえばブイヨン培地希釈法により *S. mutans* 菌に対するベルベリンの最小増殖阻止濃度を求めると $67 \mu\text{g}/\text{ml}$ という低濃度であった。さらにマグノロール及びホノキオールは共に $7 \mu\text{g}/\text{ml}$ という極めて低濃度で *S. mutans* 菌の増殖を阻止することがわかった。

またマグノロール及びホノキオールを $70 \mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で *S. mutans* 菌 (C型菌株) に作用させ、作用時間と抗菌効果との関係をしらべたところ、両化合物の抗菌作用は殺菌的 (bactericidal) であってわずか2分間の接触で迅速に殺菌作用を発揮することがわかり、すべての菌を完全に死滅させるには10分間の接触で充分であることが判明した。

以上にのべたような本発明の齦蝕用剤が低濃度かつ短時間で顕著な効果を奏するという事実は、本品が臨床応用上たいへん有用であることを如実に示すものである。

なお本発明において使用される生薬及びそのエキスならびに化合物はその幾つかは抗菌作用を有することがすでに知られている。

しかしそれらはいずれも大腸菌、赤痢菌、結核菌、黄色ブドウ状球菌などの病原菌に対する報告にとどまるものであって、本発明のように齲蝕の根本原因をなすところの *S. mutans* に対する抗菌作用については全く報告されていない。加うるにこの *S. mutans* 菌は Lancefield による連鎖状球菌の分類のいずれにも属しないところの特異な菌種であることにも鑑み、本発明は公知の知識からは予見や推測することのできなかつたところの新規、有用かつ進歩性ある発明を構成するものである。

本発明の齲蝕用剤は単独に用いても良いし、混合して用いても良い。たとえば厚朴のエーテル又はメタノールエキス単独でも良いし、黄連エキスと併用しても良い。必要に応じマグノロール及び（又は）ホノキオールを添加しても良い。むしろマダノロール、ホノキオール又はベルベリンの純品を単独又は混合して用いても良く、これらも当然本発明の範囲に包含されるものである。

本発明による齲蝕用剤はこれをそのまゝの形態で直接に口腔内に適用しても良いし、又は他の口腔剤たとえば歯磨に混じて用いても良い。必要に応じトローチ、舌下錠その他の適宜な形態としても差し支えない。

用量は第1表及び第2表の結果から得られるところの適切な量を用いるのが良いが適用中の損失（たとえば歯磨に混じたときは

かなりの量が口すゝぎに依り流失する）を考慮しやゝ過剰量を用いるのが望ましい。そして本発明の齲蝕用剤は前述のように副作用がほとんど認められないため、過剰量投与による悪影響はまず考えられず安心して使用できる。

以下に本発明の実施の態様の例示として若干の実施例を示す。むしろこれらは説明のための単なる例示であり、従って本発明がこれらの実施例のみに制限されることを意味するものではない。

実施例1

和厚朴を粉碎しエーテルで冷浸し、得られたエーテルエキスを常法に従って酸性、中性及びアルカリ性画分に分離する。その酸性画分を取り、市販のペースト状歯磨に練合し製品とする。

実施例2

前記実施例の酸性画分にカラムクロマト処理を行ってマグノロール及びホノキオールを単離する。これをアセトールの少量に溶解し、これに水及び溶解補助剤を添加し含嗽剤とする。

以上

特許出願人 鶴居薬品工業株式会社